

Efek Reaksi Isomerisasi Pada Miristisin Terhadap Potensinya Sebagai Tabir Surya Secara *in-vitro*

The Effect of Isomerization Reactions in Myristicin Against Its Potential as Sunscreens Agent In-Vitro

Hery Muhamad Ansory¹, Ika Nur Fitriani²

¹ Fakultas Farmasi, Universitas Setia Budi Surakarta

² Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Islam Walisongo Semarang

Korespondensi email: hery.ansory89@setiabudi.ac.id

(tanggal diterima: 03-12-2020, tanggal disetujui: 14-01-2021)

INTISARI

Miristisin memiliki struktur alkenil benzena dengan ikatan rangkap yang tidak terkonjugasi dengan cincin benzena dengan aktivitas tabir surya yang baik, perubahan ikatan rangkap ke posisi terkonjugasi dapat dilakukan dengan reaksi isomerisasi. Perubahan ini akan membuat molekul memiliki ikatan rangkap terdelokalisasi yang lebih panjang dan diharapkan dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai tabir surya. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk melihat efek perubahan struktur miristisin terhadap aktivitasnya sebagai tabir surya.

Reaksi isomerisasi dilakukan dengan metode refluks menggunakan katalis KOH 20% dalam etanol selama 5 jam, hasil dianalisis menggunakan GCMS, IR dan ¹H-NMR. Uji aktivitas tabir surya dilakukan secara *in-vitro* menggunakan spektrofotometer UV dengan metode Mansur.

Hasil menunjukkan bahwa reaksi isomerisasi berhasil dilakukan dan didapatkan isomiristisin berupa cairan berwarna kuning muda jernih yang larut dalam etanol (1:1) dengan % yield sebesar 84% kemurnian 90% E:Z (6:1). Hasil uji aktivitas tabir surya tidak menunjukkan perbedaan nilai SPF antara miristisin dengan isomiristisin yang menandakan bahwa reaksi isomerisasi miristisin tidak terlalu berpengaruh terhadap aktivitasnya sebagai tabir surya.

Kata kunci: miristisin, reaksi isomerisasi, tabir surya.

ABSTRACT

Myristicin has an alkenyl benzene structure with a double bond that is not conjugated with a benzene ring with good sunscreen activity, the change of the double bond to the conjugated position can be done by an isomerization reaction. This change will result in the molecule having longer delocalized double bonds and is expected to increase its sunscreen activity. The purpose of this study was to see the effect of changes in myristicin structure on its activity as a sunscreen.

The isomerization reaction was carried out by reflux method using 20% KOH catalyst in ethanol for 5 hours, and the results were analyzed using GCMS, IR, and ¹H-NMR. A sunscreen activity test was carried out *in vitro* using a UV spectrophotometer with the Mansur method.

The results showed that the isomerization reaction was successful, and the isomiristicin was obtained in the form of a clear light yellow liquid dissolved in ethanol (1: 1) with a% yield of 84% purity of 90% E: Z (6: 1). The sunscreen activity test results did not show a difference in the SPF value between myristicin and isomiristicin, which indicates that the myristicin isomerization reaction did not significantly affect its activity as a sunscreen.

Kata kunci: miristisin, reaksi isomerisasi, tabir surya.

1. PENDAHULUAN

Miristisin adalah senyawa yang menjadi komponen khas yang terdapat dalam minyak atsiri pala [1]. minyak atsiri pala sendiri dilaporkan memiliki beberapa aktivitas seperti anti jamur [2][3], antidiare, antidiabetes dan anti inflamasi [4][5].



Miristisin merupakan senyawa yang memiliki ikatan rangkap yang tidak terkonjugasi dengan cincin benzena, perubahan ikatan rangkap pada rantai karbon tersebut ke posisi terkonjugasi secara teoritis akan mampu membuat senyawa menjadi lebih stabil. Pada penelitian sebelumnya [6] miristisin memiliki nilai SPF 19,44 sehingga memiliki potensi untuk dikembangkan lebih lanjut.

Reaksi isomerisasi pada senyawa turunan alkenil benzena sudah dilakukan pada beberapa senyawa seperti eugenol, safrol dan anetol. Reaksi ini dapat dilakukan menggunakan katalis basa kuat seperti NaOH dan KOH pada beberapa pelarut alkohol seperti etanol, propanol dan n-butanol [7][8][9].

Perubahan ikatan rangkap pada alkenil benzena ke posisi terkonjugasi secara teoritis akan membuat molekul menjadi lebih stabil karena memperpanjang resonansi dari ikatan rangkap, hal ini menjadi landasan dilakukannya penelitian ini. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk merubah struktur miristisin yang memiliki ikatan rangkap tidak terkonjugasi menjadi isomernya yang memiliki ikatan rangkap terkonjugasi dengan benzena dan uji aktivitas sebagai tabir surya secara in-vitro. pengujian aktivitas tabir surya pada senyawa ini belum pernah dilakukan sebelumnya dan menjadi keterbaruan dari penelitian ini.

2. METODE PENELITIAN

2. 1. ALAT DAN BAHAN

Spektrofotometri UV-Vis (Shimadzu 1800), miristisin dari hasil penelitian sebelumnya [6], KOH (e-merck), etanol (e-merck), kloroform (e-merck), etilheksil metoksisinamat (e-merck), diklorometan (e-merck).

2. 2. CARA KERJA

Isomerisasi miristisin.

20 ml miristisin ditambahkan larutan KOH 20% dalam etanol direfluks selama 5 jam, hasil reaksi kemudian diekstraksi dengan kloroform dan dicuci hingga pH netral. Reagen dan hasil dianalisis dengan GC-MS, IR dan ¹H NMR.

Metode Analisis GCMS

Analisis dilakukan dengan GCMS QP2010S (Shimadzu, Kyoto, Jepang). Gas pembawa yang digunakan adalah helium. Suhu oven kolom 50 °C, suhu injeksi 300 °C, mode injeksi split, kontrol aliran tekanan, tekanan 13,0 kPa, aliran total 79,3 ml / menit, aliran kolom 0,55 ml / menit, kecepatan linier 26,8 cm / detik, 3,0 ml / menit aliran pembersihan, rasio pemisahan 138,9, Program Suhu Oven dengan Kecepatan 5 ° C dari 50 - 240 ° C waktu tahan 5 -7 menit. Spektrometer massa dioperasikan dalam mode EI dengan suhu sumber ion 250 ° C, suhu antarmuka 300 ° C, waktu potong pelarut 3 menit, mode penguatan detektor absolut, penguatan detektor 0,80 kV, 0 sebagai ambang batas.

Uji Aktivitas Tabir Surya.

Hasil reaksi (isomiristisin) diencerkan dengan etanol hingga konsentrasi 1000 ppm, larutan diukur absorbansinya pada panjang gelombang 320 – 290 nm. Berdasarkan data absorbansi, dapat dihitung nilai SPF dengan persamaan mansur [10]:



$$SPF = CF \times \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \times I(\lambda) \times A(\lambda)$$

CF = Faktor koreksi
EE = spektrum efek eritema (tabel 1)
I = Intensitas sinar (tabel 1)
A = Absorbansi

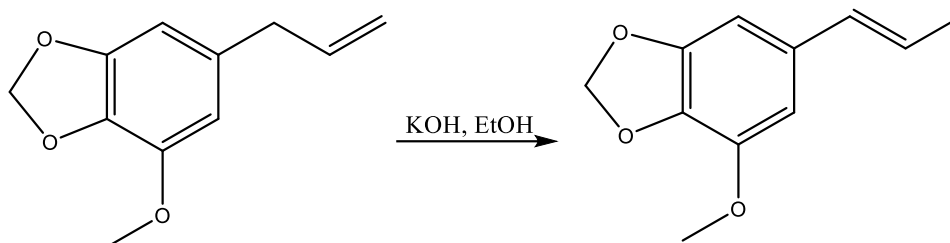
Tabel 1. Nilai EE x I pada panjang gelombang 320-290 nm

Panjang gelombang (nm)	Nilai EE x I
290	0,0150
295	0,0817
300	0,2874
305	0,3278
310	0,1864
315	0,0839
320	0,0180

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Isomerisasi miristisin

Miristisin yang digunakan adalah hasil isolasi dari minyak atsiri pala yang memiliki kemurnian sebesar 92% berdasarkan hasil analisis menggunakan GC-MS [6]. Isolasi miristisin dilakukan dengan metode destilasi pengurangan tekanan. pengurangan tekanan digunakan agar suhu pemanasan yang digunakan tidak terlalu tinggi sehingga dapat menghindari kerusakan senyawa akibat pemanasan berlebih.

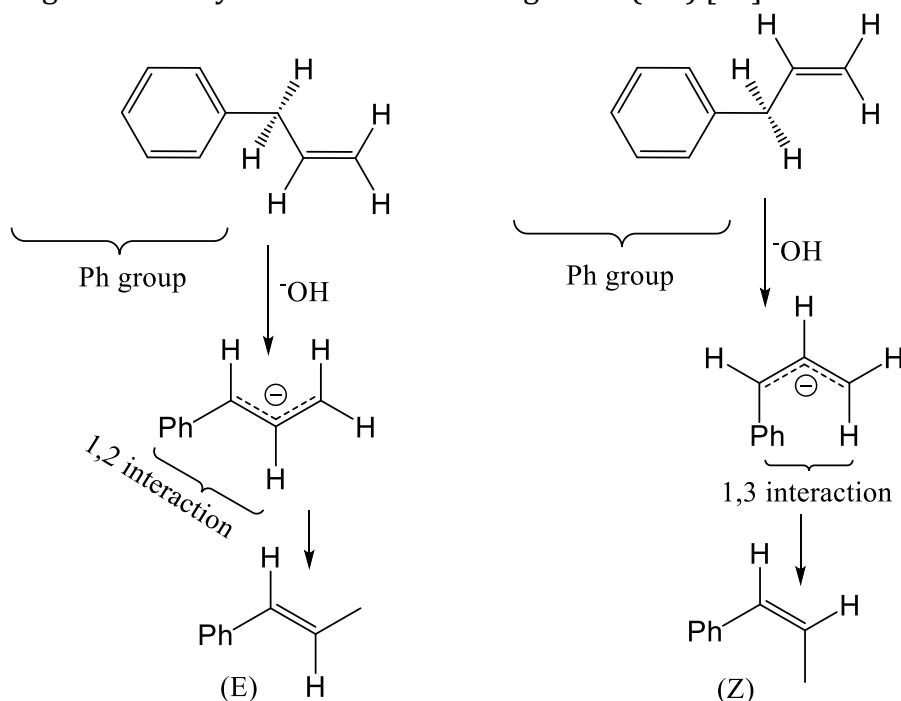


Gambar 1. Reaksi sintesis isomiristisin.

Isomiristisin yang dihasilkan berupa cairan berwarna kuning muda jernih yang tidak larut dalam air, larut dalam etanol (1:1), metanol (1:1), DCM (1:1). Hasil analisis menggunakan GC-MS menunjukkan bahwa hasil reaksi sudah tidak memiliki puncak miristisin yang mengindikasikan reaksi sudah selesai. Puncak baru yang muncul adalah pada waktu retensi 30.5 dan 31.7 menit dengan luas area 13% dan 77 %. Hasil analisis dengan menggunakan Ms menunjukkan kedua puncak baru tersebut memiliki profil Ms yang sama, yaitu: *m/z*, *Irel*, %: 192 (100), 177 (8), 161 (20), 147 (17), 131 (19), 119 (29), 103 (8), 91 (52), 77 (19), 65 (29), 53 (17), 39 (12), 27 (7). Profil Ms yang sama bisa diakibatkan karena senyawa tersebut merupakan sebuah isomer, senyawa isomiristisin secara struktur memungkinkan untuk memiliki dua buah molekul yang merupakan geometri isomer dari ikatan rangkap pada rantai terbuka *E* dan *Z*.

Beberapa penelitian mengenai reaksi isomerisasi pada alkenil benzena juga menghasilkan hasil reaksi yang berupa isomer geometri, seperti isomerisasi safrol yang menghasilkan *E* dan *Z* isosafrol [11][12]. Dalam penelitian [13], [14], [15] dijelaskan mengenai rasio protonasi karbon alilik, stabilitas stereokimia anion alilik dan termodinamika produk yang terbentuk dari protonasi anion alilik yang menunjukkan bagaimana produk yang berupa isomer geometri *E* dan *Z* bisa terbentuk. **Gambar 2.** konformasi dari atom karbon yang terikat pada gugus fenil yang menentukan deprotonasi alkenil benzena dan pembentukan anion alilik *E* atau *Z* yang akan terbentuk seperti yang ditunjukkan dalam **Gambar 2.** Laju rotasi dalam konformasi akan menentukan laju deprotonasi (K_E dan K_Z) sehingga rasio *E* dan *Z* dari hasil reaksi akan terkait rasio K_E/K_Z . Konfigurasi pada keadaan transisi anion alilik *Z* memiliki energi yang lebih tinggi dibanding anion alilik *E*, hal ini diakibatkan interaksi 1-3 yang kurang disukai yang akan mengganggu stabilitas resonansi dari fenil.

Sintesis isomiristisin menggunakan katalis basa KOH dengan pelarut etanol yang telah dilakukan menghasilkan isomiristisin dengan kemurnian 90% dengan *E:Z* (6:1) %Yield yang dihasilkan sebesar 84%. Reaksi isomerisasi pada senyawa alkenil benzena menggunakan pelarut lain seperti n-butanol dilaporkan memiliki hasil yang cukup baik, seperti reaksi isomerisasi safrol dengan KOH selama 2 jam reaksi menghasilkan % yield sebesar 85% dengan *E:Z* (2:1) [16].



Gambar 2. Mekanisme pembentukan isomer geometri *E/Z*

Hasil analisis dengan menggunakan spektrofometer IR tidak dapat menunjukkan perubahan struktur miristisin menjadi isomiristisin. Hal ini disebabkan karena analisis IR yang menganalisis ikatan yang terdapat dalam sampel yang di analisis, sedangkan struktur miristisin dan isomiristisin yang merupakan

isomer geometri, tidak memiliki perbedaan struktur yang dapat dilihat dari hasil IR. Hasil elusidasi dengan spektrofotometer IR dapat dilihat pada **Tabel 2** dengan pembandingan hasil IR miristisin dari penelitian sebelumnya [6].

Tabel 2. Hasil Analisis dengan spektrofotometer IR

Miristisin (cm ⁻¹) [6]	Isomiristisin (cm ⁻¹)	Gugus Fungsi
3070	3001	=C-H (Csp ²)
2893	2908	-C-H (Csp ³)
1627 dan 1504	1627 dan 1504	(C=C) aromatik
1435	1435	-CH ₂ -
1357	1357	-CH ₃
1128	1134	-C-O-C-

Hasil analisis dengan menggunakan spektrometer ¹H-NMR menunjukkan perubahan struktur dari miristisin menjadi isomiristisin, ini terlihat dari puncak pada rantai alilik yaitu pergeseran 1,9 ppm dengan kenampakan doublet of doublets dari metil (-CH₃) pada ujung rantai, pergeseran 6,1 dan 6,3 ppm dari proton alkena (HC=CH).

Tabel 3. Hasil analisis dengan ¹H-NMR

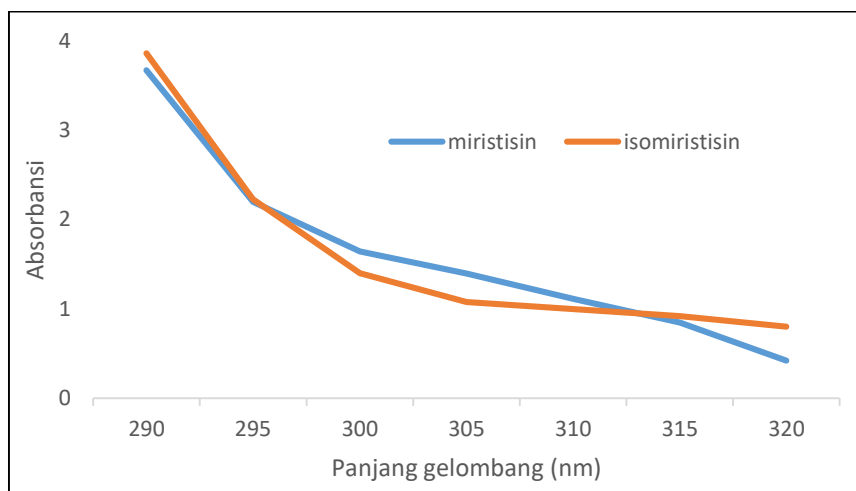
δ (ppm)	Jumlah H	Jenis H
1,9 dd	3	-C-H ₃
3,9 s	3	-OCH ₃ -
5,9 s	2	O-CH ₂ -O
6,1 dq	1	=C-H
6,3 dd	1	=C-H
6,5 s	1	H Aromatik
6,6 s	1	H Aromatik

Uji Aktivitas Tabir Surya.

Perubahan struktur senyawa miristisin menjadi isomiristisin terletak pada perpindahan ikatan rangkap dua yang sebelumnya di ujung (tidak terkonjugasi) menjadi di tengah (terkonjugasi) dari gugus alil. Perubahan ini secara teoritis membuat senyawa isomiristisin memiliki perbedaan panjang gelombang maksimum pada serapan sinar UV, selain itu perubahan ini akan membuat senyawa menjadi lebih stabil akibat perpanjangan efek resonansi.

Pengujian aktivitas tabir surya dilakukan dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang UV-B (320-290 nm) didapatkan hasil nilai SPF dari isomiristisin adalah sebesar 17.05. Nilai SPF dari isomiristisin lebih kecil dibandingkan dengan miristisin, hal ini bisa diakibatkan karena perbedaan kemurnian dari cairan yang diujikan. Miristisin dengan 92% [6] sedangkan isomiristisin 90%. Kontrol positif yang digunakan adalah etilheksil metoksisinamat dengan nilai SPF sebesar 50.





Gambar 3. profil serapan UV dari miristisin [6] dan isomiristisin.

Profil serapan UV dari kedua senyawa ini dibandingkan pada Gambar 3. profil serapan menunjukkan profil serapan yang tidak jauh berbeda. Perbedaan yang terlihat adalah adanya penurunan serapan isomiristisin pada panjang gelombang 300-310 nm dibandingkan dengan miristisin.

4. KESIMPULAN

Perubahan struktur akibat reaksi isomerisasi miristisin tidak memberikan dampak yang signifikan terhadap aktivitas sebagai tabir surya.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Kementerian Riset dan Teknologi / Badan Riset dan Inovasi Nasional Republik Indonesia (RISTEK-BRIN) yang telah mendanai riset ini. SK. No. 228/SP2H/LT/DRPM/2019, 001/LPPM-USB/Pekerti/V/2019.

6. DAFTAR PUSTAKA

- [1]. Hiranrat, A., & Hiranrat, W. (2019). Myristigranol, a new diarylpropane derivative from the wood of *Myristica fragrans*. *Natural Product Research*, 33(20), 2958–2963. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1512988>
- [2]. Cao, G. Y., Xu, W., Yang, X. W., Gonzalez, F. J., & Li, F. (2015). New neolignans from the seeds of *Myristica fragrans* that inhibit nitric oxide production. *Food chemistry*, 173, 231-237. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.170>
- [3]. Gupta, A. D., Bansal, V. K., Babu, V., & Maithil, N. (2013). Chemistry, antioxidant and antimicrobial potential of nutmeg (*Myristica fragrans* Houtt). *Journal of Genetic engineering and Biotechnology*, 11(1), 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.jgeb.2012.12.001>
- [4]. Asgarpanah, J., & Kazemivash, N. (2012). Phytochemistry and pharmacologic properties of *Myristica fragrans* Hoyutt.: A review. *African Journal of Biotechnology*, 11(65), 12787-12793. <https://doi.org/10.5897/AJB12.1043>
- [5]. Nguyen, P. H., Kang, H. W., Le, T. V. T., Chae, J., Kim, S. K., Kwon, K. I., ... & Oh, W. K. (2011). Simple process for the decrease of myristicin content from



- myristica fragrans (nutmeg) and its activity with amp-activated protein kinase (ampk). *Journal of Food Biochemistry*, 35(6), 1715-1722.
- [6]. Ansory, H. M., Sari, E. N., Nilawati, A., Handayani, S., & Aznam, N. (2020). Sunscreen and Antioxidant Potential of Myristicin in Nutmeg Essential Oils (*Myristica fragrans*), 138–142. <https://doi.org/10.2991/ahsr.k.200523.034>
- [7]. Hassam, M., Taher, A., Arnott, G. E., Green, I. R., & Van Otterlo, W. A. L. (2015). Isomerization of Allylbenzenes. *Chemical Reviews*, 115(11), 5462–5569. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00052>
- [8]. Halpern, M., Yonowich-Weiss, M., Sasson, Y., Rabinovitz, M., & HHH, O. *Hydroxide ion initiated reactions in phase transfer catalysis. I. Isomerization of allylbenzene*. (1981)
- [9]. Halpern, M., Sasson, Y., & Rabinovitz, M.. *Hydroxide ion initiated reactions under phase-transfer-catalysis conditions. 5. Isomerization of allylbenzene via hydroxide ion extraction*. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(7), 1022–1025. (1983). <https://doi.org/10.1021/jo00155a018>
- [10]. Mansur JS, Breder MN, Mansur MC, Aulay RD, " Determination of Sun protection factor by spectrophotometry," *An Bras Dermatol* vol 61, pp.121, 1995
- [11]. de Lima, M. E. F.; Gabriel, A. J. A.; Castro, R. N. Synthesis of a New Strigol Analogue from Natural Safrole. *J. Braz. Chem. Soc.* 2000, 11, 371–374.
- [12]. Fujimura, O.; Fu, G. C.; Grubbs, R. H. The Synthesis of Cyclic Enol Ethers Via Molybdenum Alkylidene-Catalysed Ring-Closing Metathesis. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 4029–4031.
- [13]. Ela, S. W.; Cram, D. J. Electrophilic Substitution at Saturated Carbon. XXX. Behavior of Phenylallylic Anions and Their Conjugate Acids. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5791–5802.
- [14]. Hunter, D. H.; Cram, D. J. Electrophilic Substitution at Saturated Carbon. XXIII. Stereochemical Stability of Allyl and Vinyl Anions. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 5478–5490.
- [15]. Ela, S. W.; Cram, D. J. Electrophilic Substitution at Saturated Carbon. XXIX. Relationships between Position of Protonation of Allylic Anions and the Kinetic and Thermodynamic Stabilities of the Olefinic Products. *J. Am. Chem. Soc.* 1966, 88, 5777–5791.
- [16]. Hartley, R. C.; McKiernan, G. J. Titanium Reagents for the Alkylidenation of Carboxylic Acid and Carbonic Acid Derivatives. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 2002, 2763–2793.

